UNIVERSITE DE BORDEAUX

FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE

Année 1951-1952 — N° 12

P. A. S. intrarachidien et Streptomycine dans le traitement des Méningites Tuberculeuses

Thèse pour le Doctorat en Médecine

présentée et soutenue publiquement le vendredi 16 novembre 1951

PAR

ANDRÉ MAUMUS

Né à VILLECOMTAL (Gers), le 11 mai 1926.

JURY

MM. BROUSTET, professeur ..... *Président.*
CREYX, professeur. .....
TRAISSAC, agrégé ..... *Juges.*
BERGOUIGNAN, agrégé .....

IMPRIMERIE SAINT-JOSEPH
36, rue Eugène-Ténot
TARBES
1951

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41538106_0096

UNIVERSITE DE BORDEAUX

FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE

Année 1951-1952 — N° 12

P. A. S. intrarachidien et Streptomycine dans le traitement des Méningites Tuberculeuses

Thèse pour le Doctorat en Médecine

présentée et soutenue publiquement le vendredi 16 novembre 1951

par

ANDRÉ MAUMUS

Né à VILLECOMTAL (Gers), le 11 mai 1926.

JURY

MM. BROUSTET, professeur ..... *Président.*
CREYX, professeur, ...
BERGOUIGNAN, agrégé ..... *Juges.*
TRAISSAC, agrégé .....

IMPRIMERIE SAINT-JOSEPH
36, rue Eugène-Ténot
TARBES
1951

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE BORDEAUX

Doyens honoraires ..... M. DUPÉRIÉ. M. CHELLE
Doyen ..... M. PORTMANN.
Assesseur ..... N.

PROFESSEURS HONORAIRES

MM. A MANDOUL, PETGES, GUYOT, ANDRÉRODIAS, ROCHER, LANDE, DUVERGEY, CARLES, LEURET, PÉRY, LABAT, CHARRIER, DUBREUIL, MACHEBŒUF, CRUCHET.

PROFESSEURS

	MM.		MM.
Clinique médicale	N.	Clinique ophtalmologique ..	BEAUVIEUX.
Clinique chirurgicale	CREYX. PAPIN. MASSÉ.	Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	LOUBAT.
Clinique d'accouchements .	RIVIÈRE.	Clinique des maladies infectieuses	N.
Clinique gynécologique ..	MAGENDIE.	Chimie biologique et médicale	TAYEAU.
Anatomie pathologique et microcospie clinique	DE GRAILLY.	Physique médicale et pharmaceutique	PIFFAULT.
Anatomie	VILLEMIN.	Médecine coloniale et clinique des maladies exotiques	BONNIN.
Anatomie générale et histologie	MAYER.	Clinique des maladies cutanées et syphilitiques ..	JOULIA.
Hygiène et clinique de la tuberculose	PIÉCHAUD.	Clinique des maladies des voies urinaires	DARGET.
Médecine légale et Médecine du travail	DERVILLÉE.	Clinique des maladies nerveuses et mentales	DELMAS-MARSALET
Electroradiologie et clin. d'électricité médicale ...	REBOUL.	Clinique d'oto-rhino-laryngologie	PORTMANN.
Chimie	N	Toxicologie et hygiène appliquée	CASTAGNOU.
Matière médicale	GOLSE.	Clinique odonto-stomatologique	DUBECQ.
Pharmacie	VITTRE.	Botanique et cryptogamie ..	GIRARD.
Physiologie	FABRE.	Thérapeutique	BROUSTET.
Clinique médicale des maladies des enfants	FONTAN.		
Zoologie et parasitologie ..	SIGALAS.		
Médecine expérimentale ..	AUBERTIN.		

PROFESSEUR A TITRE PERSONNEL : MESNARD (Pharmacie).

PROFESSEURS SANS CHAIRE : MM. PERRENS (maladies mentales), DUFOUR (Anatomie), BLANQUET (Physique pharmaceutique).

MAITRES DE CONFERENCES AGRÉGÉS

	MM.		MM.
Bactériologie	MOUSTARDIER.	Sciences physico-chimiques	R. GOLSE.
Parasitologie	PAUTRIZEL.	Sciences naturelles	MASQUELIER.
Physiologie	Mlle ROUGIER	Sciences appliquées	CAZAUX.

R. UNIV. BIBLIOTHEEK LEIDEN

AGRÉGÉS

	MM.		MM.
Médecine générale	SARRIC. DUBARRY. J. TRAISSAC. BERGOUIGNAN. LENG-LÉVY.	Obstétrique	MAHON. CHASTRUSSE.
Chirurgie générale	POUYANNE. LAUMONIER. CHAVANAZ.	Oto-rhino-laryngologie	DESPONS.
Urologie	LANGE.	Dermatologie et syphiligraphie	LE COULANT.
Ophtalmologie	BESSIÈRE.	Histologie	MAYER.
		Pédiâtrie et puériculture ..	VERGER.
		Médecine légale et médecine du travail	L'ÉPÉE.
		Electro-radiologie	LACHAPÈLE.
		Odonto-stomatologie	MARONNEAUD

COURS COMPLEMENTAIRES

	MM.		MM.
Anatomie	RIGAUD.	Médecine légale	L'EPÉE.
Médecine opératoire	DUFOUR.	Zoologie pharmaceutique ..	BAILANGER.
Puériculture	VERGER. PÉRY.	Cryptogamie	LAUBIE.
Chimie biologique	NEUZIL. Mlle ROUGIER.	Pharmacie galénique	MESNARD.
Pathologie chirurgicale	LAUMONIER. VILLARD.	Chimie analytique	BABIN.
Pharmocologie et pharmacodynamie	LEURET.	Organographie et physiologie végétale	TEMPÈRE.
Vénérologie	LE COULANT.	Législation appliquée et déontologie pharmaceutique	COUSTOU.

Le Secrétaire de la Faculté : ROUGERIE.

Par délibération du 5 août 1875, la Faculté a arrêté que les opinions émises dans les thèses qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend ne leur donner ni approbation ni improbation.

A MES PARENTS

Bien faible hommage d'affectueuse reconnaissance.

A MA FEMME

En témoignage de ma profonde affection.

A TOUS LES MIENS

A MES AMIS

A MESSIEURS LES PROFESSEURS
DE LA FACULTE DE MEDECINE DE BORDEAUX

Que nous remercions de l'enseignement qu'ils nous ont dispensé.

A MESSIEURS LES DOCTEURS, CHEFS DE SERVICE
ET SPECIALISTES DE L'HOPITAL DE TARBES

En reconnaissance des conseils qu'ils nous ont prodigués.

AU DOCTEUR GIACARDY
Médecin biologiste à l'Hôpital de Tarbes

Dont les travaux remarquables de laboratoire ont permis le contrôle et la justification de la thérapeutique, objet de notre thèse.

AU DOCTEUR TURON
Médecin-chef de l'Hôpital de Tarbes

Qui a inspiré cette thèse et nous a constamment aidé de ses conseils amicaux au cours d'une longue expérimentation qu'il veuille bien être assuré de ma profonde reconnaissance.

A TOUS LES MEMBRES DE NOTRE JURY

MONSIEUR LE PROFESSEUR AGREGE TRAISSAC

Médaillé d'or de l'internat

Médecin adjoint des Hôpitaux

Officier d'Académie

MONSIEUR LE PROFESSEUR AGREGE BERGOUIGNAN

Médecin des Hôpitaux

Croix de Guerre

MONSIEUR LE PROFESSEUR CREYX

Professeur de Clinique Médicale

Médecin des Hôpitaux

Officier de la Légion d'honneur

Croix de Guerre

Officier de l'Instruction Publique

Que nous remercions pour l'honneur qu'ils nous ont fait en acceptant de siéger à notre jury de thèse.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR BROUSTET

Professeur de Thérapeutique

Médecin des Hôpitaux

Officier d'Instruction Publique

Qui nous a fait le très grand honneur d'accepter la présidence de notre thèse.

Nous le prions de vouloir bien recevoir l'hommage de notre gratitude et de notre profonde admiration.

P.A.S. intrarachidien et streptomycine dans le traitement des méningites tuberculeuses

INTRODUCTION

« *Les médicaments utilisés jusqu'ici dans la tubercu-* » *lose ont, pour propriété commune, d'inhiber ou de blo-* » *quer des ferments ou des enzymes indispensables à la* » *naissance du bacille de la tuberculose. Cette inhibition* » *concerne la diaminoxydase dans le cas de la Streptomy-* » *cine tandis que le P. A. S. agit sur l'acide P. A. B. indis-* » *pensable à la croissance des Bactéries. Quoi qu'il en soit,* » *l'association des deux médicaments dans le traitement* » *de la* Méningite tuberculeuse, *à raison de 30 à 40 gram-* » *mes de P. A. S. en perfusion continue par jour pendant* » *six semaines associé à l'administration de la Streptomy-* » *cine par injection intramusculaire ou intralombaire pa-* » *rait promettre des résultats assez intéressants.* »

Telle est une partie du compte rendu d'une communication de W. LOEFLER et S. MOESCHLIN, (Zurich), novembre 1950.

L'association de ces deux médicaments a été de même utilisée en France par plusieurs auteurs et en particulier par J. PARAF, de Paris.

L'administration du médicament étant presque exclusivement effectuée par voie intraveineuse, nous avons pu suivre chez plusieurs de nos malades atteints de méningite tuberculeuse l'évolution de la maladie et les réactions méningées en portant directement le P. A. S. au niveau des

foyers tuberculeux, c'est-à-dire en injections intra rachidiennes.

Dans notre travail, nous étudierons successivement :

1° Le produit et brièvement son histoire ;
Ses voies d'utilisation au cours du traitement des méningites tuberculeuses ;

2° La nature du produit utilisé pour injections intra-rachidiennes et quantités de P. A. S. ;

3° Les concentrations et l'élimination du P. A. S. dans le sang et le liquide céphalo-rachidien après introduction par les diverses voies ;

4° Les réactions chimiques et cytologiques de la méninge après injection intra rachidienne observées chez plusieurs de nos malades ;

5° Les incidents au cours des injections intra rachidiennes. — Contradictions avec les études expérimentales des auteurs italiens ;

6° Les résultats. — Etude comparative de :
7 cas de méningites tuberculeuses traitées par la Streptomycine seule ;
7 cas de méningites tuberculeuses traitées par la Streptomycine et le P. A. S. intra rachidien.
Etude clinique de ces méningites et de leur évolution.

7° La conclusion.

***

Les observations faites au cours du traitement par le P. A. S. intra-rachidien ont été suivies sur les malades hospitalisés dans le service de neurologie du Docteur TURON, à l'Hôpital de Tarbes.

Les dosages qui nous ont permis d'établir la persistance et l'élimination du produit hors de l'organisme ont été effectués par le Docteur GIACARDY, dans son laboratoire, à Tarbes.

Le premier traitement par le P. A. S. intrarachidien chez nos malades atteints de méningite tuberculeuse a été commencé le 27 janvier 1950.

HISTORIQUE

Propriétés générales du P. A. S. Emploi du P.A.S. au cours des méningites tuberculeuses - Voies d'introduction

C'est à partir de la découverte de « l'effet salicylique et benzoïque » sur les souches pathogènes de Bacille de Koch par BERNHEIM que le Suédois LEHMANN en étudiant 60 composés issus des acides salicylique et benzoïque mit en évidence la valeur bactériostatique du P. A. S. sur le microbe de la tuberculose.

Depuis, de nombreux auteurs chimistes bactériologistes ont essayé de montrer la part que prenait le P. A. S. sur le métabolisme du Bacille de Koch tant in vitro que in vivo. Nous ne nous étendrons pas sur la chimie du produit et sur ces réactions complexes.

Nous rappellerons, en les résumant, les propriétés de ce corps qui intéressent le clinicien et qui justifient son emploi au cours des méningites tuberculeuses.

Des expériences de LEHMANN, en Suède, de LEVADITI, PARAF et DESBORDES en France, il découle que le P. A. S. est Bactériostatique, quelquefois Bactéricide mais jamais Bactériolytique.

Jusqu'à présent, on n'a signalé que peu de Bactériorésistance au P. A. S.

D'autre part, M. R. CRUIKSHANK (Grande-Bretagne) signalait que in vitro, le P. A. S. empêchait l'apparition de la streptomycino-résistance ou la retardait.

D'où l'intérêt de l'association médicamenteuse P. A. S.-Streptomycine dans le traitement de la méningite tuberculeuse.

L'emploi du P. A. S. dans la méningite tuberculeuse est lié aux notions Biochimiques de taux humoral, liquoridien, et de perméabilité rénale à l'antibiotique.

La voie buccale d'administration de ce produit fut rapidement abandonnée, J. PARAF ayant montré l'insuffisance du taux de médicament dans le liquide céphalo-rachidien.

Dans leurs premières publications, LEHMANN et les auteurs suédois avaient noté l'inaction du P. A. S. dans les méningites. « Cela tient, nous l'avons prouvé par nos dosages, à ce qu'ils utilisaient la voie orale qui ne permet d'obtenir que des concentrations de quelques milligrammes dans le liquide céphalo-rachidien. »

J. PARAF et son école se sont attachés à étudier les modalités du traitement des méningites tuberculeuses par perfusion intra veineuse. Cette voie que nous avions choisie tout d'abord, nous l'avons abandonnée pour des raisons que nous donnerons par la suite, malgré la persistance de taux important de P. A. S. dans les humeurs.

Nous avons surtout employé la voie intra rachidienne chez plusieurs de nos malades après avoir contrôlé, par des dosages, que le taux optimum thérapeutique persistait pendant un temps suffisant.

Cette élimination du produit hors du liquide céphalo-rachidien, considérée comme trop rapide par bien des auteurs du fait de la petitesse de la molécule du P. A. S. (J. PARAF), nous semble liée à la notion générale de perméabilité méningée.

Nature du produit utilisé pour injections intrarachidiennes et quantité de P. A. S.

Des chocs ayant été signalés au cours de l'introduction du P. A. S. par diverses voies, R. G. DOURIS (Service Pharmacie Hôpital Bichat), a démontré que la toxicité des solutions de P. A. S. n'étaient pas dûe à la présence de phénols (méta-amino-phénol), produits de décarboxylation existants dans les solutions à des doses très faibles (comme certains auteurs français, américains et italiens l'admettent), mais aux produits d'oxydation du P. A. S. « qui donnent au liquide une teinte d'autant plus jaune que l'oxydation est avancée. »

Cette teinte jaune et même brunâtre, nous l'avons observée dans des solutions de P. A. S. exposées longtemps à l'air, ce qui nous avait conduits à employer primitivement :

Une solution préparée extemporanément avec du sel du produit cristallisé dans l'alcool et de l'eau fraîchement distillée.

Nous avons employé à cet effet des solutions préparées à partir d'ampoules de sels cristallisés de 1 gramme du Laboratoire SPECIA et d'eau Bi-distillée.

Ensuite, nous avons employé le Soluté stabilisé, incolore, apyrogène à 3,25 %, préparé par le Laboratoire DEBAT pour injections intra veineuses, en surveillant tout flacon ponctionné mis en glacière et en rejetant le Soluté qui présentait la moindre trace de coloration jaune.

Les premières injections intra rachidiennes furent effectuées avec 5cc de ces préparations, soit 16 centigrammes environ par injection.

Nous avons injecté par la suite, comme traitement d'attaque, 10 cc. intra rachidien de cette même solution à

raison d'une injection quotidienne pendant 3 à 4 semaines.

De 3 injections par semaine pendant les 4 semaines suivantes.

En espaçant les injections intra-rachidiennes selon l'évolution de la formule du liquide céphalo-rachidien.

Le traitement par la Streptomycine était effectué en même temps.

2 grammes, voie générale (en 4 injections de 0,5 gr. réparties dans les 24 heures.)

5 à 10 cgr. par voie intra rachidienne.

La durée du traitement et son intensité étaient fixées par l'évolution chimique et cytologique du liquide céphalo-rachidien et par la clinique.

Comparaison des concentrations et de l'élimination du P.A.S. dans le sang et le liquide céphalo-rachidien

après injection intraveineuse et intrarachidienne du produit

La notion de taux humoral d'antibiotique étant fondamentale pour la bonne conduite du traitement par le P. A. S. nous avons été amenés à suivre la persistance et l'élimination du P. A. S. dans le liquide céphalo-rachidien après introduction du produit par la voie intra-rachidienne.

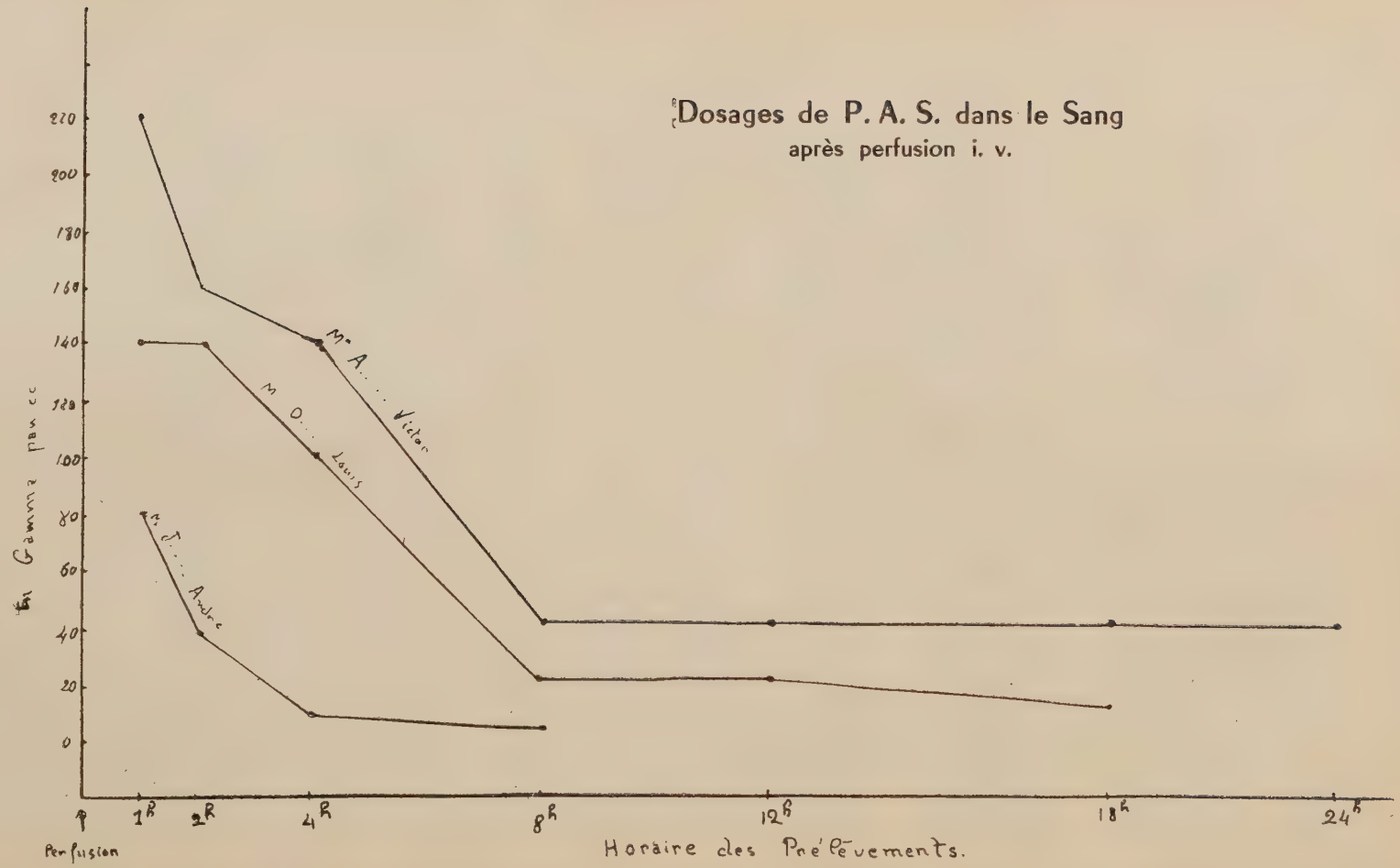
Nous avons établi chez les mêmes malades ayant subi le traitement par le P. A. S. intra rachidien les courbes d'élimination après des perfusions intra veineuses. Les taux de concentration du médicament dans le sang et le liquide céphalo-rachidien sont évidemment supérieurs en employant cette voie.

Cependant, la persistance d'un taux suffisant de P. A. S. dans le liquide céphalo-rachidien après avoir doublé la dose intra-rachidienne que nous avons employée primitivement (32 cgr. par injection intra-rachidienne au lieu de 16 cgr.) nous a semblé satisfaisante.

I. — Concentration du P.A.S. dans le sang et le liquide céphalo-rachidien après perfusion.

Nous avons étudié les concentrations obtenues dans le sang et le liquide céphalo-rachidien après administration du P. A. S. en perfusion intra veineuse d'une solution contenant 15 gr. de P. A. S. ampoule du laboratoire DEBAT (temps de perfusion : 40 minutes à 1 h. 30.)

1° La courbe d'élimination dans le sang suivie par dosages à la 1re, 2e, 4e, 8e, 12e 18e et 24e heure a permis de suivre les concentrations sanguines. Après une telle perfusion, on trouve chez nos malades des concentrations dont le taux décroissant dans le temps est indiqué sur les courbes suivantes :


Dosages de P. A. S. dans le Sang
après perfusion i. v.
Gamma par cc
220
200
180
160
140
120
100
80
60
40
20
0
M. A... Victor
M. O... Louis
M. T... Andre
P
1h
2h
4h
8h
12h
18h
24h
Perfusion
Horaire des Prélèvements.

2° Parallèlement, chez ces mêmes malades, le dosage de P. A. S. effectué dans le liquide céphalo-rachidien, une heure et 24 heures après la perfusion intra veineuse a permis de constater la présence d'un taux variant entre 20 γ et 5 γ de P. A. S. pendant les 24 premières heures.

Perméabilité méningée au P.A.S. introduit par voie intraveineuse

NOMS	SOLUTION	TEMPS PERFUSION	TEMPS écoulé entre injection et dosage	QUANTITÉ de P. A. S.
M. A...	15 gr. P. A. S. 500 cc. de soluté	1 h. 30 environ	24 h.	20 γ/cc
M. D...	»	1 h. 30 environ	24 h.	20 γ/cc
M. J...	»	1 h. 35	1 h. 24 h. 48 h.	10 γ/cc 5 γ/cc 2 γ/cc

Nous avons constaté, au cours de ces perfusions, des incidents de plusieurs ordres :

— Apparition de diarrhées et de crises douloureuses abdominales ;

— Vomissements ;

— Sclérose des veines au lieu d'injection.

Ces incidents n'ont cependant jamais eu de suites graves.

II. — Persistance du taux de P. A. S. dans le liquide céphalo-rachidien après injection intrarachidienne du produit.

Mais des accidents de thrombose ayant été signalés par ailleurs, nous avons pensé à administrer le P. A. S. dans le cas de méningites tuberculeuses directement au niveau

des foyers infectieux, c'est-à-dire en injections intra rachidiennes.

Les dosages de persistance du taux du P. A. S. après injections intra rachidiennes effectuées chez six de nos malades ont donné des résultats dont les chiffres ont varié de 20 γ/cc à 8 γ/cc pour un même délai (24 heures) et une même dose injectée.

Dosage du P. A. S. dans le liquide céphalo-rachidien après injection intrarachidienne

NOMS	QUANTITÉ P.A.S. intra rachidien injecté	TEMPS écoulé entre injection et dosage	TAUX DE P.A.S. dans liquide céphalo-rachidien
Mlle P. C... Observ. N° 5	32 cgr	20 h.	20 γ/cc
Mme J. H... Observ. N° 4	16 cgr	20 h.	Traces
Mlle P. C... Observ. N° 5	16 cgr	24 h.	2 γ/cc
Mme J. H... Observ. N° 4	32 cgr	24 h.	8 γ/cc
M. V. A... Observ. N° 6	16 cgr	24 h.	4 γ/cc
M. L. D... Observ. N° 2	32 cgr	24 h.	12 γ/cc
M. V. A... Observ. N° 6	32 cgr	24 h.	11 γ/cc
Mlle M. C... Observ. N° 7	16 cgr	24 h.	5 γ/cc
Mlle M. C... Observ. N° 7	32 cgr	24 h.	8 γ/cc

Ces différences avaient été notées par Jean DESBORDES : « Il faut insister, en outre, pour un certain nombre d'anti-bactériens, sur le caractère de susceptibilité individuelle au point de vue concentration de l'antibiotique dans les humeurs. Chez deux sujets d'apparence extérieure semblable (poids, âge, sexe, etc...) pour une même dose du même produit, injecté de la même façon, on peut noter des différences de 20 à 30 % et plus. »

Après de longues études expérimentales sur l'introduction du P. A. S. intra-rachidien chez le chien, les auteurs italiens G. PASQUINUCCI et G. BARTOLOZZI avaient été amenés à utiliser le P. A. S. intra-rachidien chez plusieurs de leurs malades. Les incidents observés au cours de leur étude expérimentale les avaient incités à employer des doses peu importantes et les résultats de leurs dosages étaient les suivants chez cinq de leurs malades :

Après injection de 50 milligrammes intra rachidiens, ils retrouvaient :

1/2 heure après	6 à 800 γ/cc
4 heures après	100 γ/cc
10 heures après	Indosable

Après injection intra rachidienne de 16 cgr. de P. A. S., dose que nous avons employée tout d'abord, nous avons pratiqué des dosages chez six de nos malades hospitalisés à Tarbes. Le prélèvement effectué 24 heures après l'injection intra rachidienne nous a permis de retrouver des taux variant de 2 à 12 γ/cc.

Portant ensuite la quantité de P. A. S. à 32 cgr. par injection intra rachidienne, nous retrouvons chez ces 5 mêmes malades des taux de P. A. S. variant de 8 à 20 γ/cc, 24 heures après l'injection.

Ces taux nous ont paru suffisants pour justifier l'association du P. A. S. au traitement d'attaque habituel de la maladie en pratiquant une injection quotidienne de 32 cgr. du produit pendant les 2 à 3 premières semaines.

Les résultats des dosages du malade J... André nous

ayant semblés particulièrement intéressants, nous avons pensé qu'ils méritaient d'être reproduits intégralement.

Les temps des prélèvements ont été strictement observés.

Les seringues utilisées pour les injections ont été rigoureusement calibrées.

Les dosages effectués pour rechercher le taux de persistance du P. A. S. dans le liquide céphalo-rachidien sont de trois ordres :

Après perfusion iv. de P. A. S. ;

Après injection de P. A. S. dans le liquide céphalo-rachidien ;

Après combinaison des deux.

TRAITEMENT	DATES des EXAMENS	EXAMEN LIQUIDE CEPHALO-RACHIDIEN	Dosages P. A S. L. C. R.
Perfusion : 15 grs P.A.S. dans 500 cc. Soluté (Durée de la perfusion : 1 h. 35)	Lundi 24 septembre	L.C.R. -- 1 heure après perfusion P. A. S. Cellules 95 Albumine : 1 gr. 20. Lymphocytes 85 % Polynucléaires 8 % Cellules Monocytaires 7 %	= 10 γ/cc.
NEANT	Mardi 25 septembre	L.C.R. -- 24 heures après perfusion P. A. S. Cellules 99 Albumine : 1 gr. 20. Lymphocytes 85 % Polynucléaires 10 % Cellules Monocytaires 5 %	= 5 γ/cc.
Injection I. R. 30 cgr P.A.S. + 5 Streptomycine (10 cc. P.A.S. Debat à 15 gr. 500 soit 30 cgr)	Mercredi 26 septembre	L. C. R. -- 48 heures après perfusion P. A. S. Cellules 108 Albumine : 1 gr. 20. (même cytologie)	= 2 γ/cc.
NEANT	Jeudi 27 septembre	L.C.R. -- 24 heures après P. A. S. et I.R. : 30 cgr. Cellules 42 Albumine : 1 gr. 20. Lymphocytes 80 % Polynucléaires 10 % Cellules Monocytaires 10 %	= 7 γ 5/cc.
NEANT	Vendredi 28 septembre	L.C.R. -- 48 heures après P. A. S. I. R. 30 cgr. Cellules 34 Albumine : 1 gr. 20. Chlorure : 6, 28 (même cytologie)	= 5 γ/cc.
Perfusion + P.A.S. I.R. 30 cgr + Streptomycine	Samedi 29 septembre		

NEANT	Dimanche 30 septembre	L.C.R. -- 24 h. après perfusion + P. A. S. I. R. Cellules 140 Albumine : 1 gr. 30. Lymphocytes 60 % Polynucléaires 35 % Cellules Monocytaires 5 %	= 10 γ/cc.
NEANT	Lundi 1er octobre	L.C.R. -- 48 h. après perfusion + P.A.S. I.R. Cellules : 105 Albumine : 1 gr. 20. Lymphocytes 70 % Polynucléaires 20 % Cellules Monocytaires 10 %	= 5 γ/cc.
P.A.S. I. R. 30 cgr. + Streptomycine 5 cgr.	Mardi 2 octobre	L. C. R. Examen cytologique et chimique : Cellules 105 Albumine : 1 gr. 20. Chlorure 6,29 (même cytologie)	
Perfusion P. A. S.	Mercredi 3 octobre	L.C.R. -- 24 h. après P. A. S. (30 cgr) I. R. Cellules : 92 Albumine : 1 gr. 20. Chlorure : 6,29 Lymphocytes 70 % Polynucléaires 20 % Cellules Monocytaires 10 %	= 5 γ/cc.
P.A.S. I.R. (Spécia) 30 cgr + Streptomycine	Jeudi 4 octobre	L.C.R. -- 24 h. après perfusion P. A. S. 48 h. — P.A.S. I.R. Cellules 94 Albumine : 1 gr. 20. Chlorure : 6 gr. 30 (même cytologie.	= 10 γ/cc.
Streptomycine I.R. 5 cgr.	Vendredi 5 octobre	L.C.R. -- 24 h. après P. A. S. Spécia I.R. Cellules 102 Albumine : 1 gr. 20. Chlorure : 6,30 (même cytologie).	= 10 γ/cc.

TRAITEMENT	DATES des EXAMENS	EXAMEN LIQUIDE CEPHALO-RACHIDIEN	Dosages P. A. S. L. C. R.
(Dimanche) 30 cgr P.A.S. I.R. Spécia + Streptomycine	Samedi 6 octobre Dimanche 7 octobre	PAS D'EXAMENS	
	Lundi 8 octobre	L. C. R. — 24 h. après P.A.S. I.R. Cellules 140 Albumine : 1 gr. 20. Chlorure : 6,35 Lymphocytes 60 % Polynucléaires 30 % Cellules Monocytaires 10 %	P. A. S. L. C. R. = 10 γ/cc.
Perfusion d'un flacon Debat	Mardi 9 octobre	L.C.R. — 48 h. après P.A.S. I.R. Albumine : 1 gr. 20. Cellules 130 Chlorure : 6,35 (même cytologie)	= 5 γ/cc.
	Mercredi 10 octobre	L.C.R. — 24 h. après perfusion P.A.S. Cellules 104 Albumine : 1 gr. 20. Chlorure 6,38 Lymphocytes 60 % Polynucléaires 25 % Cellules Monocytaires 15 %	= 5 γ/cc.
	Jeudi 11 octobre	L.C.R. — 48 h. après perfusion P. A. S. Cellules 100 Albumine : 1 gr. 20. Chlorure : 6,30 (même cytologie)	= 2 γ/cc.
Les 12 - 13 - 14 octobre interruption afin d'Etude de PERMEABILITE MENINGEE.			

P.A.S. I.R. 30 cgr + 5 Streptomycine	Lundi 15 octobre	L.C.R. -- Après interruption de tout traitement I.R. pendant 3 jours. Cellules 58 Albumine : 1 gr. Chlorure : 6,29 Lymphocytes 80 % Polynucléaires 10 % Cellules Monocytaires 10 % PERMEABILITE MENINGEE : 1 γ 20. (Soit un taux très faible, la normale étant de 1 et au-dessous).	PERMEABILITE MENINGEE 1 γ. 20
Streptomycine I.R.	Mardi 16 octobre	L.C.R. -- 24 h. après P.A.S. I.R. Cellules 135 Albumine : 1 gr. 40. Chlorure : 6,35 Lymphocytes 70 % Polynucléaires 10 % Cellules Monocytaires 20 %	= 5 γ/cc.
Streptomycine I.R.	Mercredi 17 octobre	L.C.R. -- 48 h. après P.A.S. I.R. Cellules 92 Albumine : 1 gr. 20. Chlorure : 6,38 (même cytologie)	P. A. S. = 2 γ/cc.
	Jeudi 18 octobre	PAS D'EXAMEN	
P.A.S. I. R. + Streptomycine + Perfusion	Vendredi 19 octobre	L. C. R. Cellules 84 Albumine : 1 gr. Chlorure : 6, 42 (même cytologie)	Traces P. A. S.
	Samedi 20 octobre	L.C.R. -- 24 h. après perfusion et P.A.S. I.R. Cellules 80 Albumine : 1 gr. Chlorure : 6,50 Lymphocytes 80 % Polynucléaires 10 % Cellules Monocytaires 10 %	= 10 γ/cc.
	Lundi 22 octobre	L.C.R. -- 48 h. après P.A.S. I.R. et perfusion : Cellules 65 Albumine : 1 gr. Chlorure : 6,55 Lymphocytes 85 % Polynucléaires 5 % Cellules Monocytaires 10 %	= 5 γ/cc.

En résumé :

3 perfusions iv. de P. A. S. ont permis de retrouver des taux de persistance du produit dans le liquide céphalo-rachidien identiques au cours des trois dosages, soit :

Les trois fois :

24 heures après ..... 5 γ/cc
48 heures après ..... 2 γ/cc

3 injections (30 cgr.) intra rachidiennes suivies de dosages ont donné les résultats suivants :

La 1re fois : 24 heures après ..... 7,5 γ/c
48 heures après ..... 5 γ/cc

La 2e fois : 24 heures après ..... 10 γ/cc
48 heures après ..... 5 γ/cc

La 3e fois : 24 heures après ..... 5 γ/cc
48 heures après ..... 2 γ/cc

La combinaison d'une injection I. R. et d'une perfusion I. v. pratiquée deux fois chez ce même malade, n'a pas augmenté sensiblement le taux de persistance du P. A. S. dans le L. C. R.

(Chiffre maximum 10 γ/cc 24 heures après introduction des deux médicaments.)

Chez ce malade, les injections I. R. de P. A. S. ont permis de retrouver 24 et 48 heures après des taux du produit au moins égaux, sinon supérieurs à ceux retrouvés après perfusions I. V.

Réactions chimiques et Cytologiques du Liquide Céphalo-rachidien après injection de P. A. S.

Les ponctions rachidiennes ou les injections de médicaments répétées entraînent une réaction albumino-cytologique chez le sujet normal (fait expérimentalement et cliniquement prouvé.)

Chez un sujet atteint de méningite tuberculeuse les Rachicenthèses fréquentes et les injections médicamenteuses modifient de même la perturbation cyto-chimique du liquide céphalo-rachidien.

Nous avons observé chez nos malades :

— Une augmentation légère du taux de l'albumine suivant l'injection intra rachidienne de P. A. S.

Celle-ci fut retrouvée d'une manière constante jusqu'à la fin du traitement et indépendante des augmentations du taux d'albumine observé au cours des complications de la maladie chez certains de nos malades.

Chez d'autres, par contre, on n'a noté aucune variation du taux de l'albumine à la suite de l'injection intra rachidienne de P. A. S.

— Une réaction cellulaire variable selon le sujet se manifestant par une poussée d'hyperleucocytose notable chez les uns, très légère chez d'autres.

D'autre part, on a pu noter au cours de la première injection intra rachidienne de P. A. S. l'augmentation des monocytes de 5 à 10 %, ces cellules étant susceptibles de traduire les réactions irritatives du système réticulo-endothélial de la méninge toute chose égale du côté de la streptomycine avec par ailleurs abaissement du double au simple du contingent cellulaire général.

Cet argument de valeur à opposer à la « pluie cellulaire » d'une autre observation met en évidence la bonne tolérance du P. A. S. intra rachidien.

Le taux des chlorures ne nous a semblé nullement influencé par l'introduction du P. A. S. intra rachidien. Cette constatation est en accord avec celle du Pr TAPIE dans son étude du liquide céphalo-rachidien après injection intra rachidienne de Streptomycine.

« Par contre, le taux des chlorures n'est affecté ni par » les ponctions répétées, ni par l'introduction de l'antibio- » tique. »

Donc, l'augmentation légère du nombre des leucocytes et l'élévation de l'albuminorachie sont les seules modifications liquoridiennes et répercussions observées d'ailleurs d'une manière inconstante après l'introduction du P. A. S. dans le rachis.

Incidents au cours des injections intrarachidiennes de P. A. S.

Les premières études expérimentales sur les injections de P. A. S. intra-rachidiennes chez le chien, faites par les auteurs italiens G. PASQUINUCCI et G. BARTOLOZZI, se soldèrent par des accidents mortels.

« Avec cette solution, nous avons provoqué la mort de 6 chiens. Certains succombèrent au bout de quelques heures, au milieu d'un syndrome convulsif violent, alors qu'un animal survécut pendant un jour. »

La solution employée alors était de couleur « légèrement brunâtre » et titrée à 5 %. Ils attribuèrent cet effet toxique à la présence de phénols et s'attachèrent à purifier le produit.

De nouvelles expériences faites avec un produit purifié, sur une série de 10 chiens, s'étant passées sans incident, ils décidèrent de traiter plusieurs de leurs malades atteints de méningites tuberculeuses.

Ils n'eurent pas d'incidents, mais ils n'avaient employé chez leurs malades que des doses peu importantes (5 cgr. par injection) de produit qui disparut ensuite du liquide céphalo-rachidien en peu de temps.

De même en mai 1950, C. MARINI et W. MONTORSI, en cherchant à établir les doses de P. A. S. limites injectables au chien dans le liquide céphalo-rachidien ont noté une symptomatologie nerveuse complexe.

« Au point de vue de l'utilisation éventuelle pour l'homme du P. A. S., en injection sous-arachnoïdienne, MARINI et MONTORSI à la suite de leurs expériences recommandent la plus grande prudence dans l'emploi des doses et dilutions. »

Avec des doses allant jusqu'à 32 cgr. par injection, et

pendant 1 an et demi de traitement, nous n'avons pas observé le moindre accident nerveux, chez 8 malades, hospitalisés à Tarbes, ayant reçu des injections intra rachidiennes de P. A. S.

Ces constatations portent sur un nombre total de 216 injections I. R.

L'injection de la solution de P. A. S. n'est accompagnée d'aucune douleur. Seule la courbe de température d'un de nos malades a présenté pendant 1 mois et demi des ascensions allant jusqu'à 38°5, le jour même de l'injection intra-rachidienne. Le lendemain, la courbe de température avait repris son type habituel.

Deux autres malades traités en même temps et recevant les injections intra rachidiennes avec la même solution du même produit ne présentaient pas ces élévations thermiques.

Les accidents survenus au cours des études expérimentales des auteurs italiens nous semblent dus à une dégradation de leur produit par oxydation (comme en témoigne la teinte légèrement brunâtre qu'ils avaient signalée) et nous considérons que l'injection de P. A. S. aux doses que nous avons employées peut être pratiquée sans danger.

OBSERVATIONS CLINIQUES

SOMMAIRE

Nous étudierons brièvement les éléments qui nous ont permis de surveiller les malades hospitalisés à Tarbes pour méningite tuberculeuse, l'arrêt du traitement, les critères de stabilisation.

Dans un premier chapitre nous étudierons les schémas d'observations et de l'évolution des méningites traitées par la Streptomycine seule et ensuite l'évolution des méningites traitées par la Streptomycine associée au P. A. S. intrarachidien.

Etude comparative des résultats.

Critères qui nous ont permis de suivre l'évolution de la Maladie

Stabilisation et Arrêt du Traitement

Une fois le diagnostic de méningite tuberculeuse porté et le traitement mixte commencé, plusieurs éléments nous ont permis de régler le traitement de nos malades :

— L'examen clinique : surveillance de signes méningés, apparition de signes nerveux, surveillance de l'état général.

— L'examen ophtalmologique pratiqué par l'ophtalmologiste de l'Hôpital.

— La prise de tension du liquide céphalo-rachidien et l'épreuve de QUECHENSTED-STOOKEY.

— L'examen chimique et biologique du liquide céphalo-rachidien.

— L'étude de la perméabilité méningée à la streptomycine.

Nous avons fait établir à cet effet des courbes de températures spéciales en vue du traitement de la méningite tuberculeuse.

L'association médicamenteuse est mentionnée en haut de la feuille de même que sa posologie.

Les ponctions lombaires sont indiquées par une flèche avec le chiffre de tension du liquide céphalo-rachidien et l'épreuve de Quechensted-Stookey.

Trois courbes mentionnent le résultat des analyses du liquide céphalo-rachidien prélevé à chaque ponction.

Le nombre des cellules, le taux de l'albumine et des chlorures y ont été mentionnés à chaque analyse.

Les différents aspects de ces courbes étudiés par le Pr. TAPIE nous ont permis de suivre et de modifier le traitement.

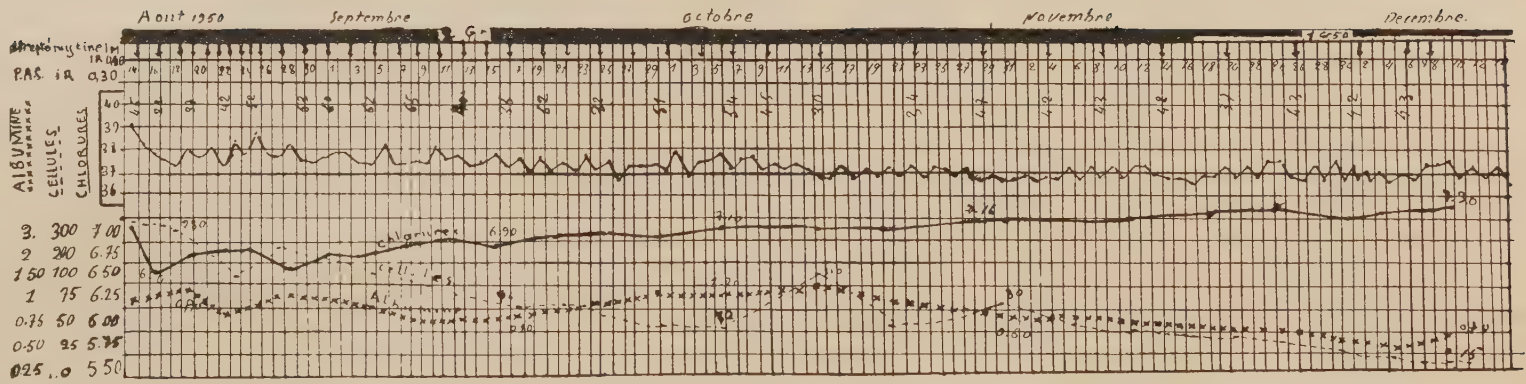
On peut y déceler par exemple :

— L'annonce d'une évolution favorable si la courbe des taux des chlorures croise rapidement celle de l'albumine et des cellules.

— Une réaction d'irritation méningée due aux médicaments traduite par une allure en plateau de la courbe des cellules et de l'albumine.

— Une ascension croissante de la courbe de l'albumino-rachie croisant la courbe descendante du taux des chlorures est l'indice d'un blocage.

FEUILLE DE TEMPERATURE DE Mlle C... PAULINE



-- La posologie du traitement est indiquée en haut et à gauche de la feuille.

– Les ponctions lombaires et injections I.R. sont signalées par des flèches.

- Le chiffre de tension du L.C.R. est marqué au-dessus de la courbe T°.

Sous la courbe de température :

La courbe des chlorures est en traits pleins, celle des cellules en tirets ; la courbe de l'albumine est faite de croix.

Le traitement a été poursuivi chez nos malades jusqu'à l'apparition des critères de stabilisation :

— Stabilisation clinique.

— Courbe thermique satisfaisante après la défervescence classique amenée par le traitement, maintien de l'apyrexie.

— Modification de l'état général avec reprise du poids et de l'appétit.

— Stabilisation biologique.

Dès que la courbe du taux des chlorures a atteint et s'est maintenue autour de 7 gr. nous avons arrêté la thérapeutique intra-rachidienne, sans arrêter le traitement par voie générale.

Un taux notable de l'albumine et des cellules a persisté parfois pendant un certain temps.

Les ponctions de contrôle effectuées régulièrement par la suite nous ont donné l'indication d'une reprise du traitement intra-rachidien au moindre fléchissement du taux des chlorures et de la modification de la cytologie.

Pour les malades sortis de l'Hôpital, un contrôle de la chimie et cytologie du liquide céphalo-rachidien a été effectué très régulièrement de même que la surveillance de l'état général, de la sédimentation et de l'épreuve de Vernes.

Schémas de l'évolution de 7 cas de Méningites tuberculeuses traités par la Streptomycine seule

1° — D... Yves, 17 ans.

Virage de cuti-réaction et image de primo-infection, le 4 mai 1948.

Surveillance médicale à domicile.

Le 20 août 1948, hospitalisation à Tarbes, pour température élevée, persistant depuis quelques jours. Une radiographie pulmonaire met en évidence une *granulie*. Le malade est mis à la streptomycine par voie générale à la dose de 1 gr. 50 par 24 heures.

Le 25 août, apparition de myoclonies dans le territoire du facial associée à une hémiparésie droite.

Céphalée et hyperesthésie cutanée.

La ponction lombaire donne une tension de liquide à 30 ; épreuve de Quechensted positive.

Albumine : 0,50

Cellules : 96 — Lymphocytes

Chlorures : 7,27

Absence de B. K. à l'examen direct

TRAITEMENT. — Streptomycine par voie générale continuée. — Streptomycine I. R. : 5 cgr. par injection.

Au bout d'un mois, nettoyage de la radiographie pulmonaire.

Traitement continué pendant 6 mois sans interruption (60 cgr. de streptomycine par voie générale.)

Normalisation du taux des chlorures. Diminution du nombre des cellulles : 8 en décembre

Mais, au mois de janvier 1949, installation d'une hémiplégie gauche brutale. A la ponction lombaire, la tension manométrique est bloquée. Epreuve de Q., négative.

Albumine : 8 gr.
Cellules : 142
Chlorures : 69.

Malade adressé à un centre de neuro-chirurgie pour blocage.

Décès du malade.

2° — Mlle A... Marie-Louise, 19 ans.

Au mois de janvier 1950, très fort amaigrissement. Température à 38° le soir.

Hospitalisation à Tarbes, le 30 janvier.

Une radiographie pulmonaire montre une image de granulie occupant la totalité des deux plages pulmonaires.

Le lendemain de son hospitalisation apparition de signes méningés : Kernig +, Rachialgies, vomissements.

Ponction lombaire :

Albumine : 1,20
Cellules : 96 (Lymphocytes 51, Polynucléaires 40)
Chlorures : 7
Absence de B. K. à l'examen direct.

TRAITEMENT. — Streptomycine : 2 gr. par voie générale ; 0,10 en injection I. R.

Malgré le traitement, la courbe du taux des chlorures baisse continuellement pendant les 2 mois suivants. Réac-

tion albumino-cytologique modérée pendant ce même temps.

La température qui avait amorcé un mouvement de descente au bout du 10e jour remonte progressivement.

Une cachexie progressive s'installe.

Au bout de deux mois de traitement, les signes méningés ont disparu. Pas de troubles nerveux importants.

Le 8 avril 1950, une ponction lombaire donne :

Albumine : 0,80
Cellules : 60
Chlorures : 6,40

La malade décède après avoir reçu 152 gr. de Streptomycine intra-musculaire et 25 injections I. R. de 0,10.

3° — Mlle B... Huguette, 20 ans.

Le 10 mars 1949, hospitalisation, à Tarbes, pour température élevée : 39°, 39°5 depuis quelques jours.

Mise en observation à l'Hôpital, divers examens sont pratiqués.

Une cuti-réaction se révèle très positive.

La radiographie pulmonaire ne révèle aucune anomalie.

Devant l'apparition d'un léger syndrome méningé : raideur de la nuque et céphalée, la ponction lombaire :

Albumine : 2,60
Cellules : 328 (Lymphocytes 90)
Chlorures : 6,90
B. K. à l'examen direct.

TRAITEMENT INSTITUE. — Streptomycine intra-musculaire, 2 gr. par 24 heures.

Streptomycine I. R., 0,10.

L'ascension de la courbe du taux des chlorures ne s'amorce qu'après 2 mois de traitement.

Le taux de l'albumine et des cellules reste élevé pen-

dant longtemps. Plusieurs élévations du taux de l'albumine (jusqu'à 7 gr. et plus), sont notées.

Pendant six mois de traitement, la malade reçoit 240 gr. de Streptomycine I. M. et 31 injections à 0,10 I. R.

La malade sort de l'Hôpital avec la formule de L. R. suivante :

Albumine : 0,30
Cellules : 13
Chlorures : 7,02.

Une ponction de contrôle tous les 15 jours d'abord, tous les mois ensuite est effectuée.

Bonne stabilisation : 2 ans et demi.

4° — M... Josiane, 3 ans.

4 juillet 1949 : mise en observation à l'Hôpital pour syndrome fébrile élevé, température à 39°, persistant depuis quelques jours.

Cuti-réaction très positive.

Radio pulmonaire : rien à signaler.

Le 10e jour de son hospitalisation, une ponction lombaire donne :

Albumine : 1,80
Cellules : 25
Chlorures : 6,83
Absence de B. K. à l'examen direct.

TRAITEMENT INSTITUE. — Streptomycine intra-musculaire : 1 gr. par 24 heures ; Streptomycine I. R., 0,05.

La courbe d'albumine reste constamment au-dessus de 1 gr. 80. La courbe des chlorures n'a jamais repris une allure ascendante. L'état général ne s'est jamais amélioré.

La malade meurt au bout de 5 mois et demi de traitement.

5° — Mlle I... Marie, 17 ans.

Hospitalisation, 6 juillet 1949.

Température élevée : 39°.

Syndrome méningé.

Ponction lombaire.

Albumine : 4 gr.

Cellules : 80 (Lymphocytes exclusivement)

Chlorures : 7,18

B. K. : —

Radiographie pulmonaire : R.A.S.

TRAITEMENT INSTITUE. — Streptomycine par voie générale : 2 gr. par 24 heures ; Streptomycine I. R., 0,10 par injection.

Dix jours après le début du traitement, chute du taux des chlorures à 6,80. Allure descendante de la courbe.

Courbe d'albumine en plateau à 6 gr., 6 gr. 50.

Après 60 jours de traitement, la malade présente un tableau de blocage et meurt.

Elle a reçu environ 110 gr. de streptomycine par voie générale et 21 injections intra-rachidiennes.

6° — Mme L... Marcelle, 26 ans.

Un mois après un accouchement normal, état fébrile de 8 à 10 jours, à la fin de janvier 1950.

Mise en observation de la malade par le médecin traitant.

Radio pulmonaire, rien à signaler.

Le 15 février, température à 39°. Céphalée, vomissements..

Hospitalisation à Tarbes, le 18 février 1950.

Syndrome méningé au complet : céphalée, Kernig +, Brudzinski +, diminution des réflexes tendineux, troubles sphinctériens : alternative d'incontinence et de rétention.

Nouvelle radiographie pulmonaire : normale.

Cuti-réaction très positive.
Ponction lombaire :

Albumine : 8 gr.
Cellules : 200
Chlorures : 6,94
Tension : 45. Quechensted négatif
Pas de B. K. à l'examen direct du Liquide Céphalo-rachidien.

TRAITEMENT INSTITUE. — Streptomycine par voie générale, 2,5 gr. ; Streptomycine I. R., 0,10.

En quelques jours, ascension du taux de l'albumine jusqu'à 10 gr. et plus. Chute brutale du taux des chlorures.

Mort dans un tableau de blocage.

7° — Mlle F... Madeleine, 16 ans.

Malade atteinte de coxalgie.

Hospitalisation à Tarbes pour méningite tuberculeuse, en août 1949.

TRAITEMENT. — Streptomycine par voie générale, 2 gr., par 24 heures ; Streptomycine I. R., 0,10.

Traitement poursuivi d'août 1949 au mois de février 1950.

Amélioration transitaire du syndrome méningé au bout de 2 mois de traitement.

Puis tendance cachectisante et hémiplégie droite brutale transitaire. Au 4e mois pas de séquelles.

Morte 5 mois et demi après le début du traitement, au cours d'une crise d'épilepsie en dehors de toute ponction lombaire.

En résumé chez ces malades traités par la Streptomycine seule l'évolution de la maladie a été la suivante.

NOMBRE de cas traités	NOMBRE de SURVIVANTS	OBSERVATIONS	EVOLUTION
7	1	2 granulies + méningite	2 décès
		1 méningite au cours d'une primo-infection	1 décès
		1 coxalgie + méningite	1 décès
		3 méningites apparaissant comme primitives	2 décès 1 survivant 2 ans et 3 mois après le début du traitement

Schémas de l'évolution de 7 cas de Méningites tuberculeuses traités par la Streptomycine associée à des injections intrarachidiennes de P. A. S.

1° — M. D... José, 20 ans.

Mis en observation à Lourdes, dès le début de janvier 1950, pour asthénie, amaigrissement.

Apparition de céphalées frontales le 20 janvier 1950. Etat nauséeux.

Le 25 janvier, température élevée : 39°. Céphalées et vomissements. Kernig positif.

Hospitalisation à Tarbes, le 27 janvier 1950.

Céphalées et vomissements. Kernig positif.

Brudzinski positif.

Tension du liquide céphalo-rachidien : 35.

Quechensted positif.

Ponction lombaire :

Albumine : 4 gr.
Cellules : 450 (60 % de lymphocytes)
Chlorures : 7,10
Absence de B. K. à l'examen direct.

Radiographie pulmonaire : image miliaire d'une assez forte densité.

A gauche : adénopathie hilaire ; Pachypleurite axillo-diaphragmatique.

TRAITEMENT INSTITUE. — Streptomycine par voie intra-musculaire : 2 gr. 50 par 24 heures ; Streptomycine I. R. 0,10.

P. A. S. en injections intra-rachidiennes : 16 cgr. par injection.

Apyrexie obtenue en 8 jours.

Allure légèrement descendante de la courbe du taux des clorures pendant le premier mois de traitement.

Forte réaction de l'albuminorachie en début de traitement. Pas de modification notable de la tension du liquide céphalo-rachidien ni de l'épreuve de Quechensted.

Croisement des courbes obtenu au bout d'un mois et demi de traitement.

Maintien du taux des chlorures au-dessus de 7 gr.

Arrêt de la thérapeutique intra-rachidienne au bout de 2 mois (28 injections de P. A. S. intra-rachidien.)

Le malade sort de l'Hôpital avec la formule suivante :

Albumine : 0,60
Cellules : 38
Chlorures : 7,35

Ponctions de contrôle effectuées régulièrement.

Stabilisation actuelle date de 1 an 9 mois.

2° — M. F... Pierre, 17 ans.

Au mois d'avril 1950, amaigrissement, asthénie.

Le 26 avril 1950, apparition d'une céphalée tenace, empêchant le sommeil.

Le 2 mai, syndrome méningé constaté par le médecin traitant.

Le 3 mai, hospitalisation à Tarbes.
Température élevée : 38°5.
Céphalée intense. — Rachialgie.
Constipation totale depuis 3 jours.
Kernig positif.
Cuti-réaction phlycténulaire.
Radiographie pulmonaire : rien à signaler.
Tension du liquide céphalo-rachidien : 31.
Quechensted positif.
Ponction lombaire :

Albumine : 0,75
Cellules : 252
Chlorures : 5,75

TRAITEMENT. — Streptomycine par injections intra-musculaires : 2 gr. ; Streptomycine I. R. : 0,10.

P. A. S. intra-rachidien : injections de 16 cgr. pendant les 8 premières injections, de 32 cgr .par la suite.

Défervescence amorcée le 8e jour du traitement.

Grandes oscillations thermiques durant 12 heures après la ponction lombaire, attribuées à l'injection du médicament.

Persistance en plateau de la courbe des taux d'albumine et des cellules restant élevés pendant un mois.

A cette date, ascension de la courbe du taux des chlorures qui se maintient au-dessus de 7 gr. et croisement des courbes.

Arrêt de la thérapeutique intra-rachidienne au bout de 2 mois de traitement (8 injections à 16 cgr., 21 injections à 32 cgr.)

Streptomycine par voie générale continuée.

Le malade sort de l'Hôpital après 3 mois de traitement par voie générale.

Une ponction lombaire donne les résultats suivants :

Albumine : 0,70
Cellules : 35
Chlorures : 7,02

Des ponctions de contrôle sont effectuées tous les 15 jours, puis tous les mois.

Le 20 mai 1951, on obtient le résultat suivant :

Albumine : 0,30
Cellules ; 18
Chlorures : 7,02

M. C. est envoyé dans une maison de repos, sous surveillance médicale pendant 3 mois.

Stabilisation actuelle : 18 mois.

3° — M. D... Louis, 16 ans.

Le 30 mai 1950 : amaigrissement, céphalées, température vespérale : 38°.

Cuti-réaction positive (pratiquée quelque mois avant, elle était négative.)

Hospitalisation à Tarbes.

Céphalées. — Raideur de la nuque.

Tension du liquide céphalo-rachidien : 56.

Quechensted : positive.

Ponction lombaire :

Albumine : 0,50
Cellules : 220
Chlorures : 7
Pas de B. K. à l'examen direct.

Radiographie pulmonaire : rien à signaler.

Examen ophtalmoscopique : pas de tubercules de Bouchut.

TRAITEMENT. — Streptomycine intra-musculaire : 2,50 gr. ; Streptomycine intra rachidienne : 0,10.

P. A. S. intra rachidien : injections à 0,16, puis à 0,32 grammes.

L'apyrexie n'est obtenue qu'après 2 mois de traitement. Chute initiale de la courbe du taux des chlorures avec réascension et croisement des autres courbes au bout d'un mois et demi.

Nouvelle ponction lombaire :

Albumine : 0,40
Cellules : 40

Chlorures : 7,13

On prolonge le traitement intra-rachidien pendant 2 mois et demi et le traitement général pendant 4 mois et demi.

Le malade sort de l'Hôpital le 31 octobre.

Des ponctions de contrôle ont lieu tous les 15 jours.

Rechute le 16 décembre.

Céphalées, vomissements très abondants.

Tension du liquide Céphalo-rachidien : 70.

Epreuve de Quechensted positive.

Ponction lombaire :

Albumine : 1,40
Cellules : 131
Chlorures : 6,60

Reprise du traitement général et du traitement intra-rachidien : Streptomycine associée au P. A. S.

On pratique 3 ponctions lombaires par semaine.

Le malade présente un tableau de blocage.

Départ sur un centre de Neuro-chirurgie de Toulouse.

Traitement par streptomycine intra-ventriculaire.

Stabilisation actuelle, 16 mois après le début de la maladie.

4° — Mme H... Jeanne, 44 ans.

Absence d'antécédents bacillaires personnels.

Mère vivante bacillaire.

Au début de juin 1950 : céphalées frontales sus-orbitaires gauches, accompagnées de nausées, surtout le matin. Rachialgie. Raideur extrême du rachis.

Amaigrissement très important depuis 3 mois.

Etat fébrile persistant pendant 8 jours : 38° le soir.

Ponction lombaire pratiquée le 26 juin.

Hospitalisation à Tarbes, le 28 juin 1950.

Signes méningés au complet : Kernig positif ; Brudzinski positif.

Constipation opiniâtre.

Pas de signes nerveux.

Température à 39°2.

Radiographie pulmonaire : rien à signaler.
Tension du liquide céphalo-rachidien : 62.
Epreuve de Quechensted : positive.
Ponction lombaire :
Albumine : 0,80
Cellules : 40 (Lymphocytes)
Chlorures : 6,30
B. K. trouvé dans le L. C. R.
Examen du fonds de l'œil : absence d'altération.

TRAITEMENT INSTITUE. — Streptomycine : 2 gr. par voie générale, 0,10 par voie intra-rachidienne.

P. A. S. intra-rachidien par injection à 0,16 et 0,32 grammes.

La défervescence n'est obtenue qu'au bout de 2 mois.

La courbe du taux des chlorures n'a jamais pris une allure ascendante.

La réaction cellulaire et le taux de l'albumine restent modérés.

Malgré un traitement étalé sur 4 mois et demi, durant lequel la malade reçoit :

240 grammes de streptomycine par voie générale ;

38 injections de streptomycine intra-rachidienne à 0,10 ;

31 injections de P. A. S. intra-rachidien, celle-ci accuse une tendance à la cachexie. L'amaigrissement est constant.

Décès 5 mois après le début de la maladie.

5° — Mlle C... Pauline, 27 ans.

Février 1950 : pleurésie à liquide clair, traitée par P. A. S. buccal, pendant 1 mois et demi.

Reprise de poids.

31 juillet 1950 :

Etat fébrile : 38°5, 39°, en même temps céphalée frontale très douloureuse.

Le 9 août, obnubilation et délire.

Au début du même mois, ponction lombaire.

Hospitalisation à Tarbes, le 14 août.

Température à 39°.

Malade en état de confusion mentale.

Epreuve de Kernig positive.
Pas de troubles nerveux ni sphinctériens.
Tension du liquide céphalo-rachidien : 45.
Epreuve de Quechensted positive.
Ponction lombaire.

Albumine : 0,90
Cellules : 280
Chlorures : 6,50

Examen du fond de l'œil : un tubercule de Bouchut, près de la veine temporale supérieure, œil gauche.

Radiographie pulmonaire : Séquelles de pleurésie, à droite ; Pachypleurite axillodiaphragmatique.

TRAITEMENT. — Streptomycine : intra-musculaire, 2 gr. ; intra-rachidienne 0,10.

P. A. S. intra-rachidien à 16 puis 32 cgr. par injection.

Bons résultats notés dès le début.

Température revenue à la normale en 15 jours.

La courbe des chlorures annonce une ascension lente, mais constante, pour se maintenir autour d'un taux de 7 gr. 10, 2 mois et demi après le début du traitement.

Pas d'incident au cours de ce traitement.

Pendant son séjour à l'Hôpital (5 mois) la malade reçoit :

220 gr. de streptomycine intra-musculaire ;

28 injections de streptomycine I. R. à 0,10 ;

22 injections de P. A. S. intra-rachidien (7 de 16 cgr., 15 de 32 cgr.)

Elle sort de l'hôpital pour rentrer dans sa famille sous contrôle médical avec la formule :

Albumine : 0,60
Cellules : 25
Chlorures : 7,40

Bon état général, reprise de poids importante : 6 kgs.

Ponction de contrôle tous les 15 jours, puis tous les mois.

Stabilisation actuelle : 14 mois depuis le traitement.

6° — M. A... Victor, 45 ans.

Hospitalisation à Tarbes, le 25 novembre 1950.

L'interrogatoire de la famille du malade ne permet pas de déceler des antécédents bacillaires nets.

Très fort amaigrissement, asthénie, céphalées très douloureuses durant les deux derniers mois.

Ethylisme certain.

Interruption du travail depuis 3 jours pour violentes céphalées.

Température à 39°.

Malade au rachis soudé, d'une raideur extrême.

Délire avec grande agitation ; troubles sphinctériens importants.

Ponction lombaire, tension 40.

Epreuve de Quechensted positive.

Albumine : 6 gr.
Cellules : 148
Chlorures : 5,75
B. K. positif dans le Liquide Céphalo-rachidien

Fond d'œil : deux tubercules de Bouchut, œil droit, veine temporale et nasale supérieure, un tubercule à gauche.

TRAITEMENT. — Streptomycine : 2 gr. 50, voie générale ; 0,10 intra rachidienne.

P. A. S. intra rachidien : 32 cgr.

Après 10 jours de traitement, légère amélioration clinique. Température stabilisée à 37°.

Reprise de conscience.

Le taux des chlorures est toujours bas, mais baisse de l'albumine.

Au bout d'un mois, la tendance à l'amaigrissement réapparait. Le syndrome biologique du Liquide Céphalo-rachidien est mauvais.

Décès dans la cachexie à la fin du 2e mois de traitement, sans qu'il y ait eu la moindre tendance à l'amélioration du syndrome biologique.

Le malade avait reçu :

130 gr. de streptomycine par voie générale ;
25 injections intra-rachidiennes de 0,10 de streptomycine ;
25 injections de P. A. S. de 32 cgr.

7° Mlle C... Marthe, 19 ans.

Le 13 mars 1951, la température est élevée, 39°, 39°5.
La malade est traitée pour troubles intestinaux.
Cuti-réaction négative le 10 mars.
Le 24 mars, céphalées, vomissements, mais Kernig négatif.
Hospitalisation à Tarbes, le 25 mars.
Température à 39°5.
Céphalées, vomissements, délire, agitation, le soir de l'hospitalisation.
Le lendemain, signe de Kernig positif.
Troubles sphinctériens très importants. Incontinence totale.
Ponction lombaire :
Albumine : 1,40
Cellules : 135
Chlorures : 7,10
Cuti-réaction positive le 28 mars.
Radiographie pulmonaire : rien à signaler.
Examen du fond de l'œil : « Léger flou papillaire ; à droite et à gauche ; nombreux foyers tuberculeux ne représentant pas le type clinique du tubercule de Bouchut, mais plutôt du nodule disséminé. »

TRAITEMENT. — Streptomycine : voie générale 2 gr., par 24 heures ; voie intra-rachidienne, 0,10 par injection.
P. A. S. intra-rachidien : 32 cgr par injection.
Au cours du premier mois de traitement, chute de la température, mais alternative de délire et de reprise de conscience.
Troubles sphinctériens très importants.
Le malade conserve longtemps les signes méningés.
Le syndrome biologique va en s'aggravant.

Chute progressive du taux des chlorures qui atteint au bout de deux mois 5 gr. 60.

Albumine : 2,80

Cellules : 50 (lymphocytes).

Chlorures. 5 gr. 60

L'amaigrissement est constant.

Un examen du fond de l'œil montre une dissémination des foyers tuberculeux.

La malade meurt 4 mois après le début du traitement.

Elle avait reçu au cours de ce traitement :

160 gr. de streptomycine intra-musculaire.

26 injections de streptomycine à 0,10 I. R.

26 injections à 32 cgr de P. A. S. intra-rachidien.

Nous citerons simplement le début du traitement par le P. A. S. I. R. du dernier malade hospitalisé à Tarbes, pour la disparition rapide des signes méningés, l'amorce précoce de l'amélioration de l'état général et du syndrome biologique.

M. J... André, 26 ans, sans antécédents bacillaires connus.

Le 5 septembre 1951, l'installation du syndrome méningé est brutale. Le malade, hospitalisé le 12 septembre, présente des signes méningés nets, il délire.

La ponction lombaire donne un liquide clair, de tension 60 — 120 cellules — albumine 1 gr. — chlorures 6,20 grammes.

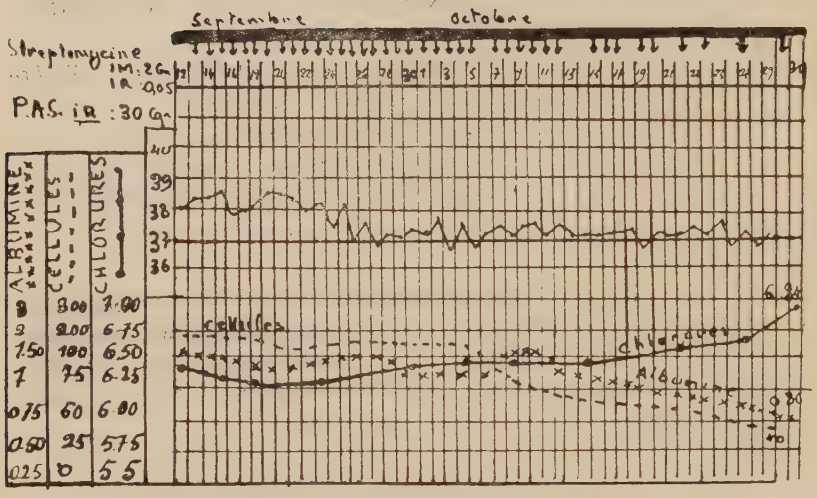
Image de granulie occupant les deux champs pulmonaires à la radiographie.

INSTITUTION DU TRAITEMENT. — Streptomycine I. M. 2 gr. ; I. R., 0,05.

P. A. S. en injections I. R., 30 cgr.

On assiste à une disparition rapide du syndrome méningé, une stabilisation de la courbe thermique et une amé-

lioration très notable de l'état général avec reprise de l'appétit.



Le 17 octobre, après 25 jours de traitement, nettoyage radiologique du champ pulmonaire droit.

Au bout d'un mois et 20 jours de traitement, la courbe des chlorures a amorcé son ascension, celles des cellules et de l'adbumine sont progressivement descendantes.

En résumé l'évolution de la maladie a été la suivante dans ces cas traités par le P. A. S.

NOMBRE de cas traités P. A. S., I. R.	NOMBRE de SURVIVANTS	OBSERVATIONS	EVOLUTION
7	4	1 méningite + granulie	Vivant 21 mois après le début du traitement
		1 méningite au cours d'une primo infection	Vivant 18 mois après le début
		1 après pleurésie	Vivant 14 mois
		4 méningites apparaissant comme primitives	3 décès 1 vivant 18 mois après le début du traitement

Comparaison des résultats à la suite de ces deux séries de traitement

CONCLUSION

Le caractère fragmentaire de cette étude ne permettra pas de conclure à un pourcentage de stabilisation obtenue dans le cas de méningites tuberculeuses après injections de P. A. S. intra-rachidien.

Cependant, nous avons été frappés par l'évolution favorable qui a suivi le traitement par P. A. S. intra rachidien de ce nombre restreint de méningites tuberculeuses.

Nous avons éliminé des observations une méningite à lymphocytes dont nous n'avions pu faire la preuve absolue de nature tuberculeuse, et qui avait bien évolué en 3 mois de traitement de P. A. S. intra rachidien.

Dans un rapport paru au moment où nous commencions ce traitement, W. LOEFFLER et S. MOESCHLIN signalaient à propos du traitement mixte : Streptomycine-perfusion intra-veineuse de P. A. S. : « Les symptômes de méningites semblent régresser plus vite que sous l'influence de la streptomycine seule. Au bout de 9 mois environ, les résultats paraissent nettement supérieurs à ceux de la streptomycine seule. Ainsi sur 17 cas traités par la Streptomycine, 3 seulement survivent au bout de 2 à 3 ans, alors que sur 9 cas soumis au traitement combiné, il en survit au bout de 7 à 11 mois encore 8 qui paraissent cliniquement guéris. »

Les résultats obtenus dans le nombre restreint de cas que nous avons étudiés sont à peu près comparables.

L'amélioration clinique et biologique nous a semblé être plus rapidement obtenue quand nous avons associé le P. A. S. intra-rachidien.

La voie I. V. que nous avons abandonnée donne peut-

être de meilleurs résultats, mais en accord avec M. LEBLANC et J. COMBET à cause des inconvénients qu'elle présente « même en faisant pratiquer une surveillance minutieuse, par un personnel expérimenté, même en changeant de veine plusieurs fois par 24 heures, malgré l'héparine, les phénomènes de thromboses veineuses ne sont pas rares », nous avons préféré la voie intra-rachidienne.

Donc, sur 7 cas de méningites tuberculeuses traités par la Streptomycine seule, on a constaté deux syndromes mortels de blocage et une seule malade est vivante après deux ans et demi.

Sur 7 cas traités par le P. A. S. intra-rachidien associé à la Streptomycine, 4 malades sont vivants, 14 à 19 mois après le traitement.

Nous noterons que 2 malades sur les 3 décédés ont eu leur traitement commencé dans un état de cachexie avancé.

Par ailleurs, les dosages effectués au cours du traitement de nos malades nous ont permis de constater la persistance d'un taux suffisant thérapeutique de P. A. S. dans le L.C.R., après injections intra rachidiennes.

L'absence totale d'accidents au cours de cette série de traitements nous permet de conclure à une innocuité du produit employé à ces doses.

Enfin, cette voie nous paraît présenter plus de facilités d'administration du P. A. S. dans les traitements par associations médicamenteuses des méningites tuberculeuses.

SERMENT D'HIPPOCRATE

En présence des maîtres de cette Ecole, de mes condisciples, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine.

Je donnerai mes soins à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail. Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira les secrets qui me seront confiés, et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime.

Reconnaissant envers mes maîtres, je tiendrai leurs enfants et ceux de mes confrères pour des frères et s'ils devaient apprendre la médecine ou recourir à mes soins, je les instruirai et les soignerai sans salaire ni engagement.

Si je remplis ce serment sans l'enfreindre, qu'il me soit donné de jouir heureusement de la vie et de ma profession, honoré à jamais parmi les hommes, si je le viole et que je me parjure, puissé-je avoir un sort contraire.

VU :

Le Doyen,

G. PORTMANN

VU :

Bon à imprimer,

Le Président :

P. BROUSTET.

Vu et permis d'imprimer :

BORDEAUX, *le 31 octobre* 1951

Le Recteur,

E. DELAGE.

BIBLIOGRAPHIE

Pr CHAPTAL, Pr DEBRE, Pr VERGER, Dr FOUQUET, Dr RIVOIRE. *Résultats instantanés médicaux.* Juillet 1950, nos 8 et 9.

CRUIKSHANK. — « Streptomycine et méningite tuberculeuse ». *Presse Médicale,* 11 mars 1950, p. 247.

DESBORDES (J.) — « Droits et Devoirs du bactériologiste et du clinicien dans la pratique de l'antibiaticothérapie ». *Semaine des Hôpitaux,* 11 mars 1950.

Dr FOUQUET, Dr BRISSAUD, Dr RIVOIRE et Pr VERGER. — « Résultats du traitement de la méningite tuberculeuse ». *Instantanés médicaux,* juillet et septembre 1951, nos 21 et 22.

LEBLANC (M.) et COMBET (J.). — « L'intérêt du para-amino-salicylate de sodium (P. A. S.) dans le traitement des diverses formes de tuberculose ». *Gazette médicale de France,* deuxième numéro de mars 1950.

MORHARDT (P.-E.). — « Résultat du traitement associé de la méningite tuberculeuse par la streptomycine et l'acide P. A. S., comparés à ceux de la streptomycine seule ». *Presse médicale,* 8 novembre 1950.

PARAF (J.). - « Traitement de la buberculose par l'acide para-amino-salicylique ». *Progrès médical,* 10 octobre 1949.

PARAF (J.) et DESBORDES (J.). — « Sur l'administration du P. A. S. dans la tuberculose ». *Bulletin et mémoires de*

la Société médicale des Hôpitaux de Paris, nos 23 et 24, année 1950.

PASQUINUCCI (G.) et BARTOLOZZI (G.). — *Extrait Atti del II dell' Ass. Toscana contro la tuberculosa.* Livorno, 6 juin 1949.

PRECHER (Y.). — « Traitement de la méningite tuberculeuse ». *Presse médicale*, n° 44. 1949.

SCHREIBER (G.) d'après C. MARINI et W. MONTORSI. — « Observations expérimentales sur l'introduction dans le L. C. R. de l'acide P. A. S. »

Pr TAPIE, J. MEUNIER, A. DELAUDE et Mlle GONTIER. — « Le dosage des chlorures du L. C. R. dans le diagnostic et la conduite du traitement des méningites tuberculeuses. »